UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1972 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

Monsieur TALLANDIER Pierre

Né le 21 Décembre 1942 à Paris 10° - Seine -

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

TUMEURS DE VESSIE

TABAC ET CANCER BRONCHIQUE

Président: Monsieur SORS, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Agrégé CHRISTIAN SORS

qui a bien voulu accepter de présider cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression de

notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES HINAUT

Chef du Service de Pneumologie de
l'Hôpital de Montfermeil

Dont j'ai pu apprécier la qualité de l'enseignement.
Il m'a guidé pendant un an et m'a ainsi aidé à mieux me préparer à ma vie de médecin.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552726_0005

A MON PERE

A MA MERE

A MON FRERE

A ROBERT ET A ADRIEN

et

A TOUS MES AMIS

P L A N

-:-:-:-

I. Introduction

II. Cancer bronchique, Tumeur de vessie et Tabac.

Rappels des grandes enquêtes prospectives épidémiologiques.

III. Tumeurs de vessie : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques.

classification, pronostic.

IV. Présentation des dossiers.

V. Discussion anatomo-pathologique.

VI. Facteurs biochimiques et pathogénie des carcinomes vésicaux.

VII. Croissance tumorale. Récidives. Hypothèses.

VIII. Conclusions

IX. Bibliographie

-:-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Depuis quelques années, grâce aux progrès qui ont été faits dans le domaine de l'étiologie et de la pathogénie des tumeurs, que ce soit par le biais de l'analyse statistique, l'étude biochimique des métabolites anormaux retrouvés chez les malades, ou par la confrontation du résultat de ces différentes études avec ceux de la recherche clinique, des faits importants sont venus compléter nos connaissances en ce qui concerne les tumeurs de vessie.

Nous nous proposons, dans la présente étude, de rapporter trois observations de malades atteints simultanément d'une tumeur maligne bronchique et d'un carcinome vésical.

Il nous a semblé particulièrement intéressant de relever chez les trois malades une consommation de tabac égale ou supérieure à la valeur d'un paquet de cigarettes par jour.

Ceci nous conduira donc à discuter du rôle joué par

./...

le tabac dans l'apparition d'une tumeur extrabronchique, vésicale en l'occurence, dès lors qu'il est prouvé que les deux tumeurs ne sont pas reliées entre elles par un processus métastatique développé par voie lymphatique ou hématogène.

Le tabac dont la responsabilité semble être maintenant bien établie en ce qui concerne l'apparition de tumeurs bronchiques primitives ou d'affections non malignes vasculaires dont le type est l'artériopathie oblitérante progressive des membres inférieurs pourrait voir son rôle s'aggraver singulièrement, si, comme les études récentes tendent à le prouver, il multipliait également par un facteur important le risque d'une localisation tumorale maligne extra-pulmonaire, vésicale plus particulièrement.

-:-:-:-:-:-

./...

C A N C E R B R O N C H I Q U E, T U M E U R D E

V E S S I E E T T A B A C

Le rôle du tabac en tant qu'agent cancérigène semble avoir été mis en évidence d'une manière irréfutable en ce qui concerne la genèse des tumeurs bronchiques primitives au cours des vingt dernières années.

DOLL et HILL (13) en Grande Bretagne, SCHWARTZ et DENOIX (29) pour la France, HAMMOND et HORN (18) pour les Etats Unis, pour ne citer que les plus connus, au cours d'enquêtes détaillées, complétées par une analyse statistique des résultats, ont établi un degré de corrélation significatif entre l'usage du tabac et l'apparition de tumeurs bronchopulmonaires, le risque semblant d'autant plus grand que la fumée est inhalée et provient d'une cigarette plutôt que d'une pipe.

Les études expérimentales attestant le dépôt de goudron dans l'arbre bronchique, son accumulation sur des ilôts de l'épithélium respiratoire artificiellement dépourvus

de cils (HILDING, 20). Les travaux d'AUERBACH et coll. en 1961 (4) portant sur les altération de ce même épithélium exposé à la fumée de tabac et qui ont mis en évidence sur un ensemble de 20 655 coupes, des modifications allant de la simple hyperplasie par irritation, avec perte des cils vibratiles, à la présence de cellules atypiques présentant tous les caractères de dégénérescence maligne et au carcinome in situ. La relation faite par le même auteur entre le degré de l'exposition au tabac, la fréquence et la gravité croissante des altérations de l'épithélium cylindrique normal, qui par l'intermédiaire ou non d'un épithélium transitionnel suivi d'une métaplasie malpighienne de régénération évolue insensiblement vers l'épithélium malpighien atypique , contribue à faire jouer au tabac et aux agents polluants inhalés contenant des carcinogènes comme le benzopyrène, un rôle prépondérant en matière de tumeur maligne broncho-pulmonaire.

Il semble par ailleurs établi que le développement d'une tumeur résulte de l'association d'une inflammation(au premier plan ~~se situe notamment~~ la bronchite chronique,et de facteurs chimiques cancérigènes dits facteurs d'initiation.

D'autre part, l'accroissement statistique du taux de mortalité par cancer bronchique (30/100 000 Habitants en France - DECROIX (10) -, 32/100 000 aux USA, 60/100 000

./...

au Royaume Uni) va de pair avec une augmentation parallèle de la consommation en cigarettes.

Il est important de noter que le cancer bronchique est le seul parmi les autres cancers à avoir subi un accroissement tel qu'il place la mortalité par cancer juste après les maladies cardiovasculaires, et cela malgré le recul relatif des taux de mortalité des tumeurs digestives et hépatiques.

Si les discussions ne sont pas toutes éteintes, il est curieux de noter avec DECROIX (10) que si l'on observe chez les fumeurs un taux de mortalité par cancer bronchique environ 20 fois plus élevé, la fréquence des cancers autres que pulmonaires et des maladies coronariennes ou vasculaires est nettement plus élevée que chez le non fumeur.

Parmi les cancers autres que pulmonaires ou des voies aérodigestives survenant chez un malade dont le tabagisme est reconnu, l'attention s'est portée au cours de ces dernières années sur les tumeurs de vessie. SCHWARTZ et DENOIX (29) pour la France, DOLL et HILL en Grande Bretagne (13), prolongeant les travaux qu'ils avaient entrepris sur le cancer bronchopulmonaire, ont mis en évidence une relation positive entre l'usage du tabac et le cancer vésical.

Il est troublant de noter que le cancer vésical connaît lui aussi une recrudescence au moment même où le taux de mortalité par cancer bronchique augmente parallèlement à la consommation de cigarettes.

./...

Evaluée à 2 200 milliards d'unités en 1960, la consommation mondiale de cigarettes a augmenté d'une manière impressionnante au cours des dix dernières années et dépasse actuellement 3 000 milliards.

Les Etats-Unis viennent en tête avec plus de 540 milliards. Il convient de noter sur les courbes, la baisse notable mais éphémère qui eut lieu vers 1954 à la suite de la publication des travaux de HAMMOND. La mise en vente de cigarettes à bout filtre, dont la proportion ne cesse d'ailleurs de croître, (cf. courbes) a permis à l'industrie de reprendre rapidement son taux d'expansion.

La France vient loin derrière avec 63 milliards de cigarettes en 1968, ce qui correspond à une consommation de tabac par personne et par an de 1,3 kg contre 4 aux USA. Cependant cette différence est loin d'être rassurante, car elle est en grande partie due à la moindre consommation des fumeuses en France, ces dernières tendant d'ailleurs à rattraper leur retard.

Dans le même moment, on relevait une augmentation spectaculaire du nombre des cancers bronchiques. Alors qu'en 1912 la littérature mondiale ne faisait état que de 347 cas publiés, en 1960 150 000 cas pouvaient y être relevés.

Pour la France, de 3628 cas en 1950 on est passé à 7 000 en 1960.

./...

Cette situation préoccupante a fait dire à GRAFFAR que "le risque de décès par cancer pulmonaire est devenu chez l'homme d'âge mûr presque aussi élevé que le risque de mourir par tous les autres cancers réunis."

Le risque augmente d'ailleurs parallèlement à la consommation : pour HAMMOND (18), le fumeur de 40 cigarettes par jour risque 65 fois plus que le non fumeur, celui de 10 cigarettes 15 fois plus.

Pour SCHWARTZ et DENOIX (32), un fumeur de 20 cigarettes par jour qui n'inhale pas la fumée a le même risque qu'un fumeur inhaleur de 10 cigarettes, soit 13 fois plus que le non fumeur.

Pour DOLL, HILL et BRADFORD (13), après 45 ans, le fumeur de 25 cigarettes par jour a 50 fois le risque du non fumeur.

En conclusion, il semble exister une relation étroite entre l'habitude de fumer et le risque de contracter une tumeur pulmonaire.

Comme l'ont démontré STOCKS et CAMPBELL (35), à Liverpool, en comparant la mortalité par cancer bronchique à la ville et à la campagne, l'action de la pollution atmosphérique vient s'ajouter à la pollution personnelle par le tabac. Chez les non fumeurs, le rapport était de 9 en faveur de la ville pour le taux de mortalité. Cependant que le tabac était le responsa-

./...

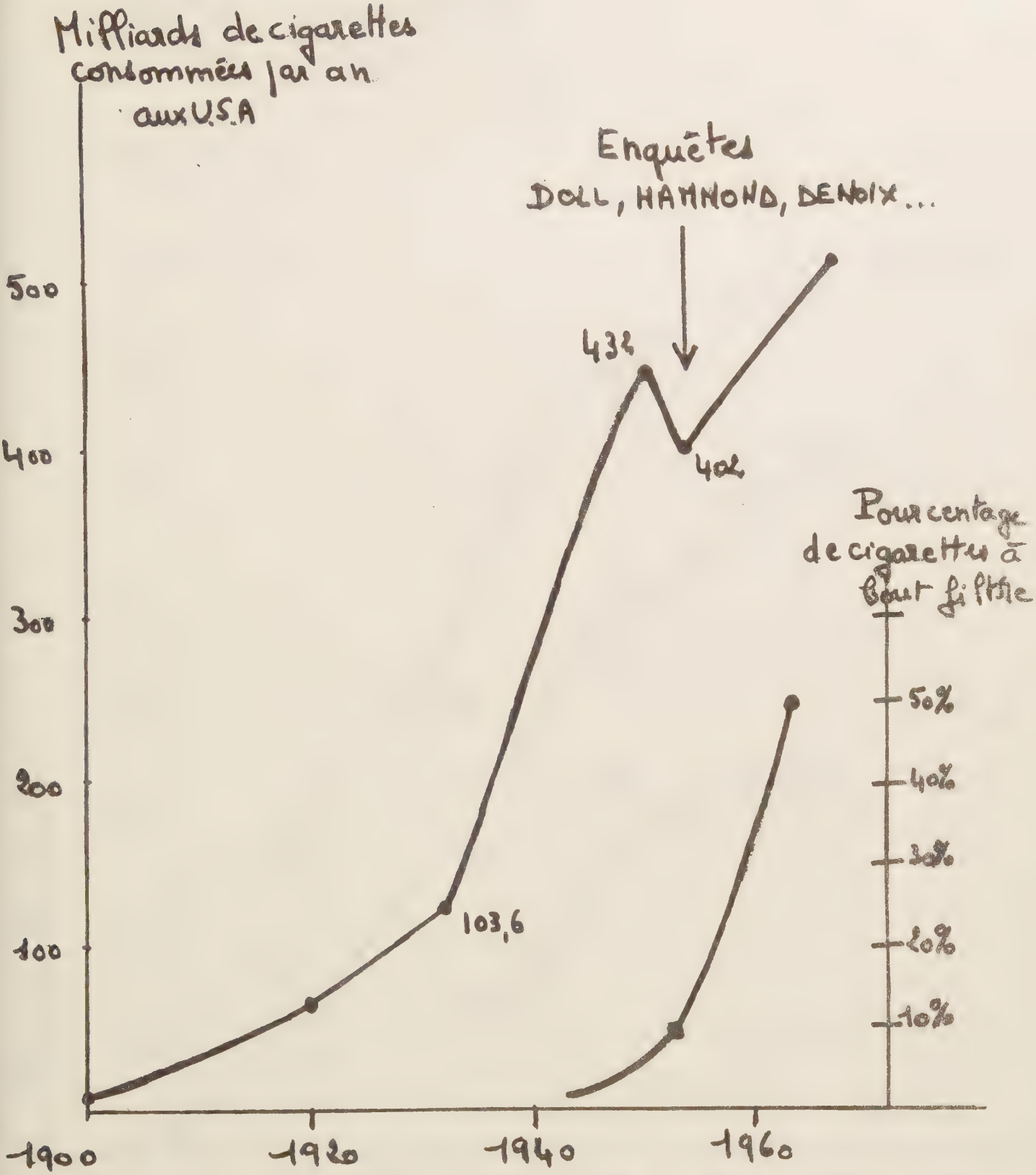
ble exclusif de la majorité des cancers pulmonaires ruraux.

La pollution atmosphérique voit ses effets s'additionner en milieu urbain à ceux du tabac, celui-ci gardant une responsabilité majeure.

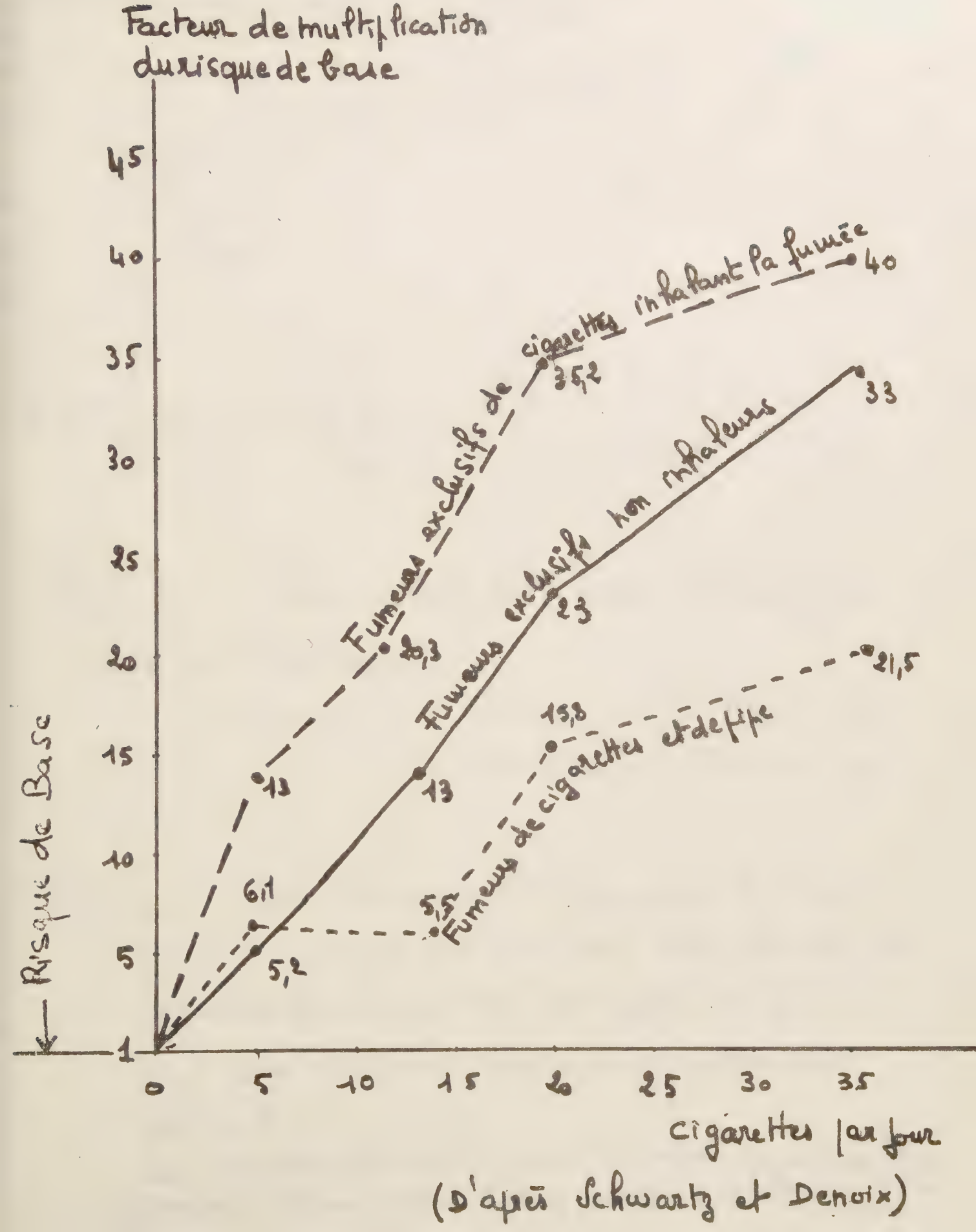
A l'échelle mondiale, on évalue actuellement à 150 000 le nombre de décès imputables au cancer bronchique. A la fin du siècle, il y en aura 10 fois plus.

Les tumeurs de vessie semblent à leur échelle suivre la même voie.

-:-:-:-:-:-:-



EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE CIGARETTES AUX U.S.A.
(D'après P. ZIVY)



(D'après Schwartz et Denoix)

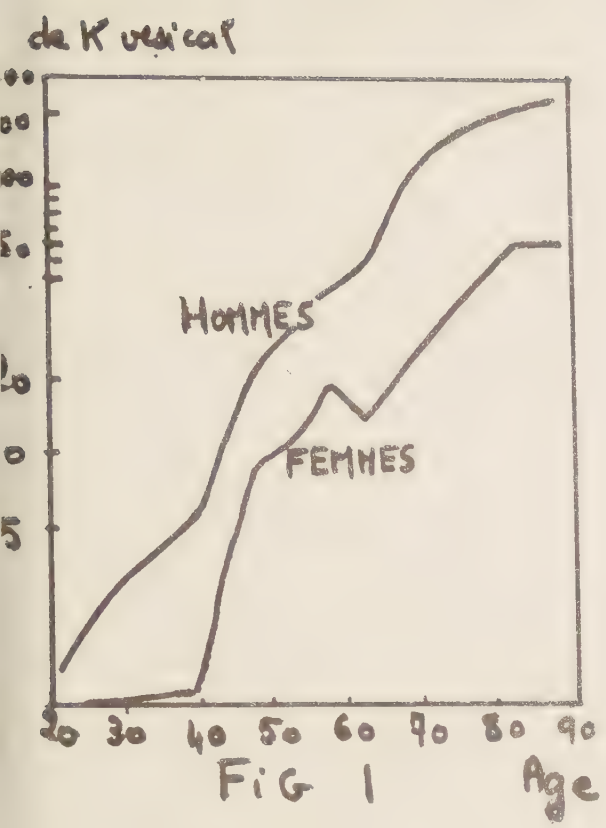


FIG 1

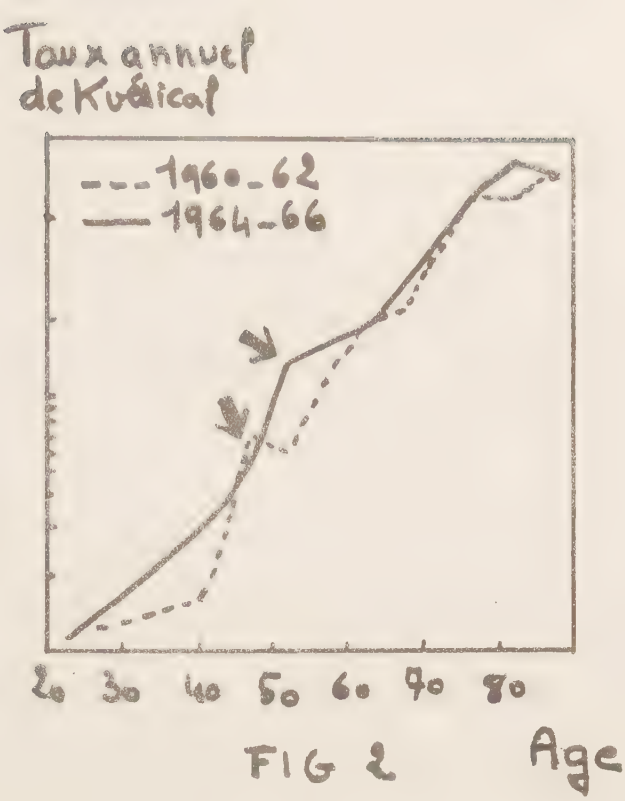


FIG 2

FIG 1 Taux annuel de tumeurs vésicales par 100 000 habitants

Moyenne Hommes : 21,7 /100.000
Femmes : 5,8/100.000

FIG 2 De 1960-62 à 1964-66 le taux annuel moyen de tumeurs vésicales chez les femmes du Connecticut est passé de 5,8 à 6,6 pour 100.000 soit un accroissement de 14 %.
Les accidents visibles sur les courbes concernant les femmes, traduiraient l'augmentation du tabagisme chez les jeunes.

T U M E U R S D E V E S S I E

-:-:-:

sur les circonstances de découverte d'une tumeur de vessie. Tantôt c'est une hématurie chez un homme de 50 ans, sans antécédents urologiques, tantôt ce sont des troubles fonctionnels qui font pratiquer un examen cytobactériologique et peuvent égarer le diagnostic en faisant porter simplement la responsabilité des troubles à une cystite.

Il faut insister sur le fait que toute infection urinaire récidivante et réagissant mal aux antibiotiques doit obligatoirement, chez l'adulte, faire pratiquer un bilan urinaire.

E X A M E N S D E L A B O R A T O I R E

Ces examens sont bien connus et permettent d'apprécier la valeur fonctionnelle des reins. Cependant le diagnostic cytologique des tumeurs de l'arbre urinaire semble présenter un grand intérêt.

Appliquée pour la première fois en 1945 par Georges PAPANICOLAOU, reprise en Angleterre par CRABBE en 1956 puis par KOSS en 1960 aux Etats Unis, cette méthode s'est révélée précieuse et les études faites par les auteurs de 1960 à 1965 sur les travailleurs de l'usine de Monsanto ont mis en évidence la possibilité de déceler des mois ou des années avant

./...

l'apparition du cancer clinique des altérations urinaires par le seul biais de la cytologie urinaire.

Sur 285 travailleurs de l'usine, la cytologie s'est révélée positive chez 31 sujets. La cystoscopie et les prélèvements confirmèrent la présence de lésions visibles dans 21 cas et, dans les 10 cas restants, des tumeurs de vessie apparurent dans une période allant de 1 à 5 ans.

Une urine normale contient très peu de cellules desquamées. La mise au point de filtres Millipores a permis de recueillir les cellules malignes exfoliées aux fins d'examens et l'on retrouve les critères nucléaires typiques, hyperchromasie, polyploïdie, anisokaryose, anisocytose. La diminution de la cohésion mutuelle des cellules cancéreuses facilite grandement l'examen.

Le seul problème se pose au sujet des tumeurs papillaires bien différenciées dont le diagnostic cytologique est rendu difficile par l'analogie avec les cellules normales.

La facilité de l'examen approcherait cependant pour un bon laboratoire 95%.

A S P E C T S R A D I O L O G I Q U E S

Si la radiographie de l'abdomen sans prépara-

./...

tion puis l'urographie intraveineuse permettent d'étudier la lésion tant sur le plan topographique que sur celui du retentissement éventuel de la tumeur vésicale sur le haut appareil urinaire et puissent même venir remplacer la pyélographie rétrograde si l'urographie est faite par perfusion veineuse, d'autres investigations sont venues compléter les renseignements fournis, au cours de ces dernières années.

La CYSTOGRAPHIE simple a cédé peu à peu la place à la cystographie à double contraste qui permet de déceler les lésions papillaires intravésicales et leur implantation dans la paroi.

L' ARTERIOGRAPHIE effectuée par ponction des artères fémorales (Méthode de SELDINGER) et cathétérisation des artères iliaques internes objective les néoformations vasculaires : vaisseaux tortueux dilatés formant des shunts artério-veineux.

Une nouvelle méthode est venue s'ajouter aux précédentes. Il s'agit de la PARIETOGRAPHIE, par injection d'air dans la paroi.

Cette technique dite du triple contraste permet de déterminer le stade de la lésion tumorale. Environ 300 ml d'oxygène sont introduits par ponction sus-pubienne dans l'espace périvésical. Une rotation de 360° du malade répartit le gaz

./...

dans les tissus vésicaux, on injecte ensuite 100 ml de gaz dans la vessie, et l'on procède à l'artériographie fémorale bilatérale.

Le stade de la lésion tumorale peut alors être précisé par la distribution gazeuse et vasculaire.

Il peut paraître étonnant d'assister à une telle escalade dans le domaine du diagnostic radiologique des tumeurs de vessie. En fait, cette orientation est due principalement aux caractères évolutifs des tumeurs de l'urothélium.

L'évolution est en effet dominée par la fréquence des récidives associées à des infections urinaires itératives et à une atteinte précoce de la fonction rénale. Le choix du traitement, l'établissement du pronostic, et par là même les possibilités de guérison, dépendront étroitement de l'évaluation du cancer vésical. C'est dire la nécessité d'une classification clinique et anatomo-pathologique rigoureuse et simple.

L'ENDOSCOPIE précisera la morphologie tumorale et permettra la biopsie sans laquelle il est impossible d'apprécier le degré de malignité de la tumeur. Il semble toutefois certain que la constatation lors de la cystoscopie, de lésions multiples et dont le degré d'anaplasie est élevé, aggrave considérablement le pronostic. Des tumeurs histologiquement bénignes au départ, récidivent fréquemment sous des formes atypiques dont le degré de malignité va croissant dans le temps. L'ex-

./...

pression ultime se trouvant être la papillomatose diffuse de la vessie.

EVOLUTION ET TRAITEMENT

Comme nous l'avons dit, l'évolution est dominée par la fréquence des récidives et le retentissement précoce sur la valeur fonctionnelle des reins. Une lésion multiple d'emblée a toutes les chances de récidiver sur un mode plus malin, l'évolution en profondeur et en surface semblant inéluctable au cours des années.

Il est aujourd'hui admis, que le papillome vésical même histologiquement bénin doit être considéré comme une lésion précancéreuse, c'est à dire non pas à malignité atténuée, comme l'épithélioma baso-cellulaire, mais comme une lésion à malignité potentielle.

TRAITEMENT

Suivant les cas, et en fonction du bilan, il peut aller de l'électrocoagulation à la cystectomie partielle ou totale. La résection endoscopique des tumeurs papillaires est également très employée. Lorsque la tumeur a évolué et que le papillome est parvenu à la phase de cancer infiltrant, le traitement rejoint celui de tout autre cancer en associant d'une

./...

manière devenue classique, mais modulée suivant les cas, la chirurgie, les radiations et la chimiothérapie.

CLASSIFICATION - ANATOMO-PATHOLOGIE - MORPHOLOGIE

Localisées le plus souvent au niveau du trigone et des orifices urétéraux, les tumeurs de vessie présentent des aspects macroscopiques variés :

- tumeurs pédiculées uniques ou multiples, frangées le plus souvent, recouvertes d'un épithélium paramalpighien plus ou moins typique, enserrant des septa conjonctifs grêles et richement vascularisés. Le type en est le papillome vésical.
- tumeurs sessiles à implantation plus large
- tumeurs infiltrées que l'on doit d'emblée considérer comme un cancer clinique.

Sur le plan histologique on distinguera :

- les tumeurs embryonnaires rarissimes
- les tumeurs épithéliales qui représentent 90% des tumeurs malignes de vessie
- les tumeurs conjonctives bénignes, adénomes, fibromyomes, ou malignes, rhabdomyosarcome ou sarcome botyroïde,

./...

tumeurs dysgénétiques atteignant l'enfant.

Le papillome doit être dès à présent distingué dans un but de clarté du polype. Un polype résulte d'une prolifération primitive du tissu conjonctif ayant secondairement entraîné l'épithélium.

La tumeur papillaire au contraire est issue d'une prolifération primitivement épithéliale. La distinction entre ces deux types de tumeurs peut être délicate, notamment au niveau du rectum ou du côlon.

MICROSCOPIE

Les estimations diffèrent suivant les auteurs, mais les chiffres moyens donnent le tableau suivant :

- carcinome papillaire paramalpighien 80%
- carcinome épidermoïde développé par métaplasie 6%
- carcinome paramalpighien non papillaire 7%
- adénocarcinome, seul groupe où l'on rencontre les cancers secondaires de vessie 6%
- le reste concerne les cancers indifférenciés

CLASSIFICATION DES TUMEURS DE VESSIE

De très nombreux essais ont été faits dans ce domaine afin de pouvoir mieux apprécier le génie évolutif de la

./...

tumeur. L'assimilation à telle ou telle classe orientera le pronostic et guidera la thérapeutique. Nous en avons retenu deux :

Celle de JEWETT en GROUPES , qui met l'accent sur la nature infiltrante ou non de la tumeur vésicale.

Celle de BRODERS en CLASSES, insistant sur l'aspect macroscopique et histologique.

Un tableau établira une corrélation CLASSES-GROUPES, et permettra de les relier à la classification TNM internationale.

JEWETT - CLASSIFICATION PAR GROUPES

O	Chorion libre
A	Muqueuse et sous-muqueuse envahies
B	Musculeuse envahie mais non rompue
C_1	Musculeuse rompue
C_2	Envahissement du tissu cellulo-graisseux péri-vésical
D	Métastase au pelvis

./...

BRODERS - CLASSES

Classe I — Papillome bénin jamais infiltrant, formé de végétations revêtues d'un épithélium normal avec de rares mitoses et un axe conjonctivo-vasculaire normal

Classe II — Tumeur à franges épaissies et accolées. Implantation plus large. Pas d'anomalie cytologique ni nucléaire, mais possibilité de récidives

Classe III — Tumeur à implantation large envahissant la musculeuse. Mitoses plus nombreuses. Tendance certaine à la récidive et à l'aggravation histologique

Classe IV — Tumeur indiscutablement maligne et infiltrante

CLASSIFICATION INTERNATIONALE TNM

T — Tumeur primitive

- To — stade préclinique
- Tis — cancer in situ
- T 1-2-3-4 — développement de la tumeur et infiltration croissante de T1 à T4.

N — Etat des ganglions lymphatiques

- No — aucun signe d'envahissement

./...

Nx les moyens cliniques ne permettent pas de mettre en évidence un envahissement lymphatique éventuel

N1, N2, N3, N4 selon le degré de l'envahissement

M Métastase

Mo pas de métastase

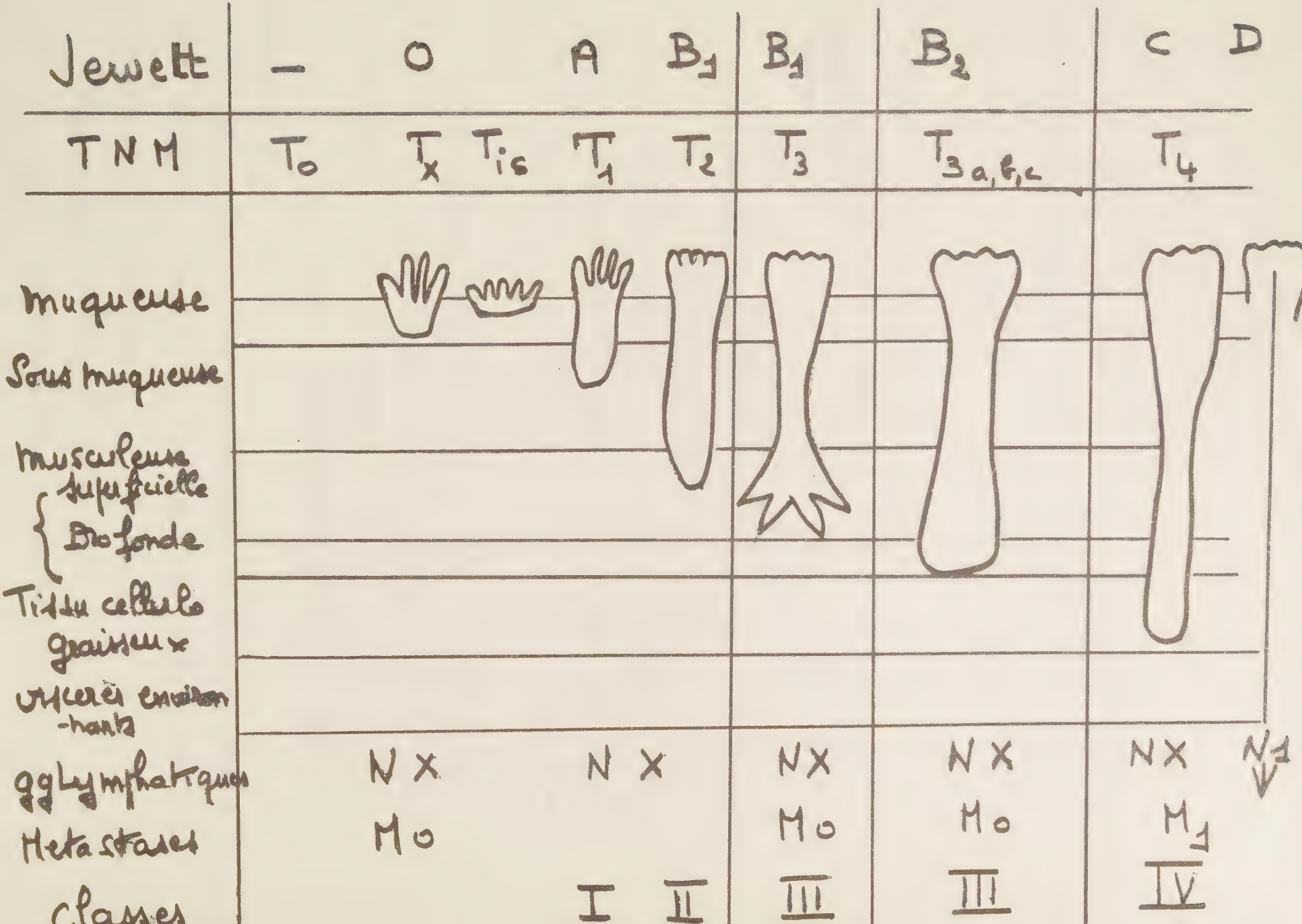
M1 à M4 métastase par contiguité à cancer généralisé

La classification TNM exige un bilan complet de la tumeur vésicale comprenant :

- l'examen clinique avec palper bimanuel - appréciation de l'infiltration
- U I V précisant l'atteinte fonctionnelle rénale souvent précoce
- cystoscopie et biopsie pour les caractères morphologiques et le degré histologique de malignité

Le tableau ci-contre mettra en évidence les relations entre les diverses classifications.

./...


Jewett
—
O
A
B1
B1
B2
C
D
TNM
T0
Tx
Tis
T1
T2
T3
T3a,b,c
T4
muqueuse
Sous muqueuse
musculeuse superficielle
Profonde
Tissu cellulo graisseux
ulcères environ -nants
ggLymphatiques
Nx
Nx
Nx
Nx
Nx
N1
Metastases
Mo
Mo
Mo
M1
Classes
I
II
III
III
IV

P R E S E N T A T I O N D E S D O S S I E R S

-:-

PREMIER DOSSIER

Histoire de la maladie

Le malade, Monsieur S..., âgé de 61 ans est adressé le 18 septemblre 1970 par son mèdecin traitant à la clinique Franklin de Pavillon sous Bois pour une récidive d'hématurie, le premier épisode se situant en juin de cette même année.

Antécédents

Sur le plan médical on note un tétanos en 1963 et une dyspnée d'effort au second étage.

Le malade fume environ un paquet de cigarettes par jour.

Devant l'absence de sighes cliniques, faisant de cette hématurie le seul signe d'alarme, une urographie et une cystoscopie sont demandées.

Urographie intraveineuse le 5/1/1971

Cliché sans préparation : calcification des artères

./...

iliaques. Sécrétion synchrone bilatérale. Morphologie rénale et urétérale normale.

Temps cystographique

Image lacunaire latéro-vésicale gauche à contours un peu irréguliers bien individualisés.

Cystoscopie le 6/1/1971

Mise en évidence d'une tumeur pédiculée de la taille d'une grosse mure, mais possédant une implantation large.

Le 11 janvier 1971, on pratique une résection endoscopique qui ramène une tumeur papillaire à franges accolées et en partie nécrosée et qui est rangée Classe II, c'est à dire susceptible de récidives locales, mais sans pénétration de la sous-muqueuse.

Le 26 janvier, une infection urinaire à germes Gram négatifs nécessite un traitement adapté par un antibiogramme.

En septembre 1971, le malade passe une radio pulmonaire de contrôle, on découvre une opacité para-hilaire gauche atélectasique limitée de profil par une ligne oblique, la scissure interlobaire.

Tomographies

Obstruction de la bronche lobaire supérieure.

Bronchoscopie faite le 8/9/71 par le Dr. Hinaut sous anesthésie générale.

./...

- Lobaire supérieure gauche rétrécie en entonnoir

- Néoformation obstruant la bronche lobaire supérieure gauche à 1 cm de l'origine.

Une pneumonectomie gauche est alors envisagée.

Bilan opératoire

E.F.R. Les résultats montrent que la fonction ventilatoire est amputée de 25% environ. Il semble que le poumon gauche en soit entièrement responsable.

E.C.G. Bloc de branche incomplet droit

Biopsie bronchique

Epithélioma épidermoïde peu différencié avec petites zones cependant de kératinisation monocellulaire qui semble en faveur d'une tumeur bronchique primitive.

Le 18/1/71 Pneumonectomie gauche

Examen de la pièce opératoire : tumeur non adhérente à la plèvre mais envahissant la face postérieure de la veine pulmonaire supérieure.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde mature primitif endo et péri-bronchique de siège proximal.

Une radiothérapie est aussitôt entreprise. Le malade reçoit 5 000 Rads en 5 semaines et part en convalescence

=======

DEUXIEME DOSSIER

Histoire de la maladie

Monsieur P..., âgé de 61 ans , se met à cracher d'une manière importante en octobre 1970, peu de temps après une intervention chirurgicale. On observe fréquemment de petits filets de sang dans son expectoration. Il est adressé à la consultation du Dr. Hinaut pour une opacité du poumon droit.

Antécédents

Ulcère d'estomac opéré à deux reprises

En 1966, hématurie. Il est alors opéré par le Dr. Simon d'une papillomatose qui récidive une première fois en octobre 1970.

Par ailleurs on note une épistaxis importante en décembre 1969 et une opération sur une Dupuytren bilatérale en février 1970. Le malade fumait alors 100 grammes de tabac par semaine.

L'examen clinique se révèle négatif, l'absence de BK dans l'expectoration est confirmée par les examens de laboratoire. Une opacité arrondie distale située à mi-hauteur du champ pulmonaire droit est visible à la radio. La scopie ne met pas en évidence de paralysie phrénique.

./...

Bronchoscopie sous A.G. le 3/2/71

Elle est négative : muqueuse bronchique épaissie, sécrétions claires et abondantes. Aucun élément suspect.

La Biopsie aspiration ne mettra pas davantage en évidence de lésions tumorales malignes

Un nouvel épisode urinaire entraîne la constitution d'un bilan.

U.I.V.

Rein gauche muet. Sténose inflammatoire ou tumorale du bas uretère dans sa portion vésicale.

Le 6/2/71 une aortographie abdominale puis pelvienne et sélective confirme la présence d'un rein gauche non fonctionnel.

Le 15/2/71 Nouvelle résection endoscopique.

L'examen histologique montrera qu'il s'agit d'une tumeur anaplasique de la vessie.

Après un bilan préopératoire satisfaisant, le 6/5/71 le malade est opéré :

Pneumonectomie droite

On découvre à l'intervention une masse du Nelson droit, abcédée, envahissant le lobe supérieur droit, accompagnée d'adenopathies prétrachéales.

Les suites opératoires sont simples, mis à part un épisode de fibrillation auriculaire réduit par l'acylanide.

Une télécobaltthérapie est alors pratiquée et le malade

/...

part en convalescence. La V.S. reste très élevée : 100/128.

Une hématurie nécessite une nouvelle hospitalisation en octobre 1971. Un bilan pulmonaire pratiqué à cette occasion est/

Radiographie pulmonaire : deux petites opacités du poumon gauche sont découvertes.

Le malade est alors soumis à une polychimiothérapie, mais son décès survient le 1er novembre 1971.

==========

TROISIEME DOSSIER

Monsieur B... 72 ans

Antécédents médicaux

Pneumopathies aigues à deux reprises sur un terrain bronchitique chronique connu depuis l'enfance.

Apparition d'une insuffisance respiratoire chronique avec distension pulmonaire.

Il faut noter par ailleurs que le malade a déjà été opéré à deux reprises de polypes vésicaux.

Enfin le malade avoue 20 cigarettes par jour.

La dyspnée s'étant récemment aggravée, son mèdecin traitant l'adresse au Dr. Hinaut pour une opacité para-hilaire droite. Dans l'intervalle, quelques crachats hémoptoïques apparaissent dans l'expectoration.

L'examen clinique du malade n'apporte que peu de renseignements. On note cependant une hépatomégalie à 2 travers de doigt, ferme et régulière, l'absence d'adénopathies cervicales ou axillaire. Enfin un hippocratisme digital dont le malade ne peut préciser s'il est récent ou ancien.

Bronchoscopie le 11/10/71 par le Dr. Hinaut

Eperon de la lobaire supérieure droite très épaissi et lisse

./...

Sténose complète de la bronche intermédiaire par soulèvement de la face postérieure.

Biopsie aspiration

Le fragment biopsique présente une sclérose sans signes inflammatoires précis mais aucune lésion d'ordre tumoral.

L'aspiration par contre recueille des sécrétions muqueuses et mucopurulentes contenant de volumineux fragments carcinomateux.

Conclusion : Carcinome épidermoïde différencié mature.

La grande insuffisance respiratoire du malade ne permettant pas d'envisager une intervention, une chimiothérapie, voire un simple traitement symptomatique est alors proposé au cas où la cobaltthérapie serait rejetée.

-:-:-:-:-:-:-:-

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

LES DEUX OBSERVATIONS COMPORTENT DES EXAMENS IDENTIQUES :

- UN EXAMEN BRONCHOSCOPIQUE
- UN EXAMEN DE LA TUMEUR VÉSICALE
- UN EXAMEN DE LA PIÈCE D'EXÉRÈSE PULMONAIRE.

OBSERVATIONS N°1 MONSIEUR P...

- TRACHÉO-BRONCHOSCOPIE LE 5 FÉVRIER 1971

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE (DR. LANCRET 1054-71)

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE MONTRE AU NIVEAU DE L'ASPIRATION BRONCHIQUE DE PETITS FRAGMENTS CONSISTANT EN DES NAPPES FIBRINEUSES AVEC DES CELLULES INFLAMMATOIRES.

LA BIOPSIE BRONCHIQUE MONTRE UNE MUQUEUSE ULCÉRÉE, EN MÉTAPLASIE MALPIGHIENNE, RECOUVRANT UN CHORION SOUS-MUQUEUX REMANIÉE PAR DES PHÉNOMÈNES INFLAMMATOIRES.

UNE PIÈCE CARTILAGINEUSE EST VISIBLE, MAIS NORMALE.

AUCUN SIGNE DE MALIGNITÉ N'A ÉTÉ RENCONTRÉ SUR LES FRAGMENTS EXAMINÉS.

- TUMEUR VÉSICALE LE 15 FÉVRIER 1971

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE (DR. J.RIPAULT 144-512 C.)

TOUS LES FRAGMENTS SONT INFILTRÉS PAR UNE PROLIFÉRATION ÉPITHÉLIOMATEUSE EXTRÊMEMENT ANAPLASIQUE SOUVENT NÉCROSÉE AVEC PAR ENDROITS UNE ÉBAUCHE DE DIFFÉRENCIATION PARA-MALPIGHIENNE.

LE STROMA EST EXTRÊMEMENT ANGIOMATEUX ET OEDÉMATEUX.

CONCLUSION : EPITHÉLIOMA ULCÉRO-INFILTRANT ET TRÈS MAL DIFFÉRENCIÉ DU TRIGONE VÉSICAL. TUMEUR VÉSICALE DE CLASSE IV DEGRÉ 4 DE BRODERS ET AU MINIMUM DU GROUPE A.

./...

.../...

• PNEUMONECTOMIE LE 13 MAI 1971
COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE (DR. LANCRET 4131-71)

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE MONTRE LA PRÉSENCE D'UNE VASTE TUMEUR AYANT L'ARCHITECTURE D'UN ÉPITHÉLIOMA ÉPIDERMOÏDE DIFFÉRENCIÉ ÉVOLUANT VERS LA FORMATION DE GLOBES CORNÉS PARAKÉRATOSIQUES.

LES ZONES DE NÉCROSE SONT FRÉQUENTES.

DES REMANIEMENTS INFLAMMATOIRES SONT VISIBLES.

CETTE TUMEUR EST SITUÉE EN PLEIN PARENCHYME PULMONAIRE, LOIN DES BRONCHES PRIMITIVES.

LE PARENCHYME VOISIN EST LE SIÈGE DE REMANIEMENTS INFLAMMATOIRES ET SCLÉREUX.

ON NOTE LA PRÉSENCE D'UN VOLUMINEUX GANGLION MÉTASTATIQUE PRÉ-TRACHÉAL.

LA RECOUPE BRONCHIQUE EST INDEMNE DE PROPAGATION NÉOPLASIQUE.

OBSERVATION N°2 MONSIEUR S...

• RÉSECTION ENDOSCOPIQUE LE 11 JANVIER 1971
COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE (DR. J.CHOMÉ 142-506 C.)

IL S'AGIT D'UNE TUMEUR PAPILLAIRE DE TYPE EXCRÉTO-URINAIRE OÙ LES FRANGES SONT ACCOLÉES LES UNES AUX AUTRES. LES CELLULES SONT CORRECTEMENT DIFFÉRENCIÉES. LE PÉDICULE D'IMPLANTATION N'EST JAMAIS ENVAHI.

CET ASPECT RÉPOND À UNE TUMEUR PAPILLAIRE DE LA CLASSE II EN PRINCIPE SUSCEPTIBLE DE RÉCIDIVES LOCALES MAIS SANS PÉNÉTRATION DANS LES COUCHES SOUS-JACENTES.

CONCLUSION : TUMEUR PAPILLAIRE DE LA VESSIE CLASSE II.

• BRONCHOSCOPIE LE 10 SEPTEMBRE 1971
COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE (DR. LANCRET 7158-71)

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE MONTRE LA PRÉSENCE D'UNE TUMEUR IMPORTANTE AYANT L'ARCHITECTURE D'UN ÉPITHÉLIOMA ÉPIDERMOÏDE PEU DIFFÉRENCIÉ.

./...

CETTE TUMEUR POSSÈDE DE NOMBREUSES ANOMALIES CYTOLOGIQUES ET S'ACCOMPAGNE D'UN STROMA CONJONCTIF ET INFLAMMATOIRE.

CES LÉSIONS SONT SURTOUT VISIBLES SUR LES FRAGMENTS RAMENÉS PAR L'ASPIRATION BRONCHIQUE TANDIS QUE LA BIOPSIE BRONCHIQUE A UNE ALLURE BEAUCOUP PLUS INFLAMMATOIRE.

L'ASPECT SEMBLE ÉPIDERMOÏDE PEU DIFFÉRENCIÉ AVEC CEPENDANT QUELQUES PETITES ZONES DE KÉRATINISATION MONO-CELLULAIRE ET PARAIT PLUS EN RAPPORT AVEC UNE TUMEUR D'ORIGINE BRONCHIQUE QU'AVEC LA TUMEUR VÉSICALE DÉJÀ OPÉRÉE.

- PIÈCE DE PNEUMONECTOMIE LE 24 SEPTEMBRE 1971
  COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE (DR. P.F. LEGLAND 12 961)

L'ÉTUDE MACROSCOPIQUE DE LA PIÈCE OPÉRATOIRE MET EN ÉVIDENCE UNE PROLIFÉRATION TUMORALE BLANCHÂTRE ET GRENUE, DÉVELOPPÉE AU NIVEAU DU TRONC DE LA LOBAIRE SUPÉRIEURE. VERS L'AVAL, ELLE RESTE À 5 MMS ENVIRON DE L'IMPLANTATION SUR LE TRONC SOUCHE. EN AMONT, ELLE REMONTE SUR QUELQUES MMS DANS LA LUMIÈRE DE CHACUNE DES BRANCHES DE DIVISION ET OCCUPE LE DIÈDRE QU'ELLES SÉPARENT.

A L'ÉCHELON HISTOLOGIQUE, ON A AFFAIRE À UNE PROLIFÉRATION TRABÉCULAIRE OU LOBULÉE, DONT LES CELLULES CONSTITUTIVES SONT BIEN DIFFÉRENCIÉES DANS LE SENS MALPIGHIEN ET SUBISSENT DE PLACES EN PLACES, DES PHÉNOMÈNES DE MATURATION CORNÉE, ABOUTISSANT À LA PRODUCTION DE GLOBES PARA-KÉRATOSIQUES. LE STROMA EST ABONDANT, FIBREUX.

CETTE TUMEUR VÉGÈTE DANS LA LUMIÈRE DES BRONCHES ET INFILTRE LE PARENCHYME PULMONAIRE ADJACENT.

IL N'A PAS ÉTÉ VU DE LÉSION NOTABLE À DISTANCE ET NOTAMMENT PAS DE FOYER DE DISSÉMINATION.

LES GANGLIONS SATELLITES DU PÉDICULE LOBAIRE SUPÉRIEUR ET CEUX PRÉLEVÉS AU VOISINAGE DU HILE SONT BANALEMENT FIBRO-ANTHRACOSIQUES.

LA RECOUPE BRONCHIQUE, FAITE SUR LE TRONC SOUCHE, EST MACROSCOPIQUEMENT À DISTANCE DE LA LÉSION. À L'ÉCHELON HISTOLOGIQUE, ELLE EST EN TISSU SAIN.

CONCLUSION : CARCINOME ÉPIDERMOÏDE MATURE, PRIMITIF, ENDO ET PÉRI-BRONCHIQUE DE SIÈGE PROXIMAL.

./...

Si nous revoyons les deux observations en comparant les coupes histologiques nous pouvons affirmer :

Que les deux tumeurs pulmonaires sont manifestement primitives, il s'agit en effet de carcinomes épidermoïdes différenciés produisant des globes cornés parakératosiques.

Le diagnostic a été posé à l'aide du prélèvement effectué au cours de la bronchoscopie dans l'un des cas (Obs. II)

Dans l'autre cas, la nature de la prolifération a été déterminée sur la pièce de pneumonectomie (Obs. I)

En ce qui concerne les tumeurs vésicales, il s'agit aussi de tumeurs primitives.

Dans l'observation I, la tumeur est maligne, il s'agit d'un carcinome peu différencié et infiltrant à différenciation para-malpighienne et cette tumeur est située dans la classe IV.

Pour ce qui est de la tumeur vésicale de l'observation II, la malignité de la lésion n'est pas certaine. Il s'agit d'une tumeur papillaire de la classe II, c'est-à-dire si l'on se réfère à la classification de Chomé, d'une tumeur plus ou moins volumineuse, à base d'implantation large, faite de franges coalescentes où les cellules tumorales sont pluri-stratifiées et où l'aspect cytologique est normal ou subnormal, les mitoses et les anomalies nucléaires étant rares.

Il est non moins certain que l'histologiste est toujours gêné dans l'interprétation de ces aspects et que malgré la classification nette dans les classes de laquelle il range ces tumeurs, il émet toujours des réserves quant à la récidive possible ou la transformation maligne de ces tumeurs.

On peut donc penser que ces deux cas sont superposables.

Dans les deux observations il s'agit de deux hommes, d'âge identique, tous les deux fumeurs depuis longtemps, présentant à la fois :

./...

DES TUMEURS PULMONAIRES MALIGNES PRIMITIVES DE STRUCTURE HISTOLOGIQUE IDENTIQUE : CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DIFFÉRENCIÉ AVEC DES ZONES DE MATURATION PARAKÉRATOSIQUES.

DES TUMEURS VÉSICALES PRIMITIVES, L'UNE MALIGNE : CARCINOME PARA-MALPIGHIEN PEU DIFFÉRENCIÉ INFILTRANT CLASSE IV ET L'AUTRE : TUMEUR PAPILLAIRE DE CLASSE II DONT IL EST CERTAIN QU'UN GRAND NOMBRE PRÉSENTE DES RÉCIDIVES LOCALES FRÉQUENTES ET PARFOIS UNE TRASNFORMATION MALIGNE SOUS LA FORME D'UN AUTHENTIQUE CARCINOME PARA-MALPIGHIEN.

./...

F A C T E U R S B I O C H I M I Q U E S

E T P A T H O G E N I E

D E S C A R C I N O M E S V E S I C A U X

Les examens anatomo-pathologiques effectués chez nos malades authentifient la coexistence de tumeurs bronchiques et vésicales évoluant chacune pour leur propre compte et indépendantes l'une de l'autre.

L'usage du tabac à peu près identique dans les 3 cas, l'âge des malades fait rechercher une étiologie commune aux deux tumeurs.

A la lumière de travaux biochimiques récents, nous allons tenter de voir comment les produits dancérigènes présents dans le condensat de fumée pourraient induire simultanément deux tumeurs, l'une par un procédé direct, l'autre par une viciation métabolique.

./...

FACTEURS BIOCHIMIQUES ET CANCER DE VESSIE

On a incriminé diverses substances chimiques d'origines diverses dans la genèse des cancers vésicaux.

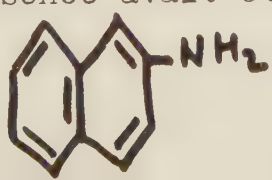
Ces substances peuvent provenir d'origines différentes :

- Industrie
- Substances employées dans les aliments (conservateurs, colorants) et métabolisées .
- Tabac

Le rôle d'une irritation mécanique chronique paraît également important.

La plus ancienne constatation faite dans ce domaine paraît être l'observation faite par Rehn en 1895, chez les ouvriers de l'industrie des colorants et concernant l'apparition de tumeurs vésicales chez 26% environ de ces mêmes ouvriers exposés aux risques : colorants, caoutchouc, plastique .

En 1938 WILEY et WOLFE induirent des épithéliomas vésicaux en nourrissant des chiens avec de la 2-Naphtylamine dont la présence avait été notée dans les colorants, et dont le rôle cancérigène était fortement suspecté.

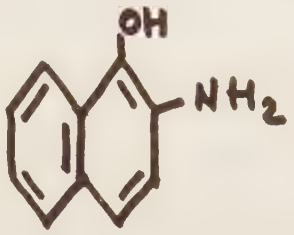


./...

Il est à noter que l'instillation directe, chez le chien, dans la vessie, du même produit à concentration élevée n'entraîne pas de tumeur.

On s'aperçut alors que le chien, au cours du métabolisme de la 2-naphtylamine, hydroxylait cette dernière en ortho.

2 amino 1 naphto phénol



D'autres espèces animales et qui ne développaient pas de tumeurs, comme le rat et le lapin, hydroxylaient cette même substance en para.

CLAYSON a pu montrer une concordance positive entre le degré d'hydroxylation en ortho de la 2-naphtylamine et le développement d'une tumeur de vessie.

BRONSER a fait la même observation, en disposant des implants de paraffine imprégnés par des amines aromatiques hydroxylées en ortho.

Enfin, le chien nourri à la 2-napthtylamine et dont la vessie

./...

a été séparée en 2 compartiments distincts, ne développe de tumeur que dans la partie en contact avec l'urine.

Le rôle d'une substance biochimique,en l'occurence les amines aromatiques hydroxylées en ortho était donc largement démontré en ce qui concerne l'apparition des tumeurs de vessie des ouvriers de l'industrie des colorants.

Il est à noter que ces amino tumeurs de vessie ne différaient en aucun point des tumeurs vésicales décelées chez des individus qui n'avaient pas été soumis au risque, que ce soit sur le plan de la symptomatologie, de la clinique ou de la forme macroscopique et de l'histologie.

Ceci a donné une nouvelle orientation à l'étude des tumeurs vésicales et a fait rechercher les facteurs endogènes susceptibles d'être responsables de cancers vésicaux.

Rôle des métabolites du tryptophane chez les sujets fumeurs

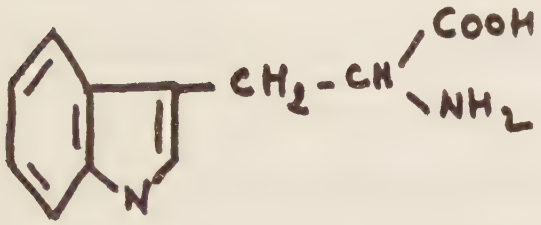
En 1950, DUNNING, CURTISS et MANN, en étudiant l'apparition d'hépatome chez le rat nourri avec du 2-acétyl-amino-fluorène, constatèrent l'apparition de tumeurs vésicales lors de modifications du régime alimentaire.

En effet, si le régime comportait du tryptophane, 92% des rats contractaient une tumeur de vessie; si le trypto-

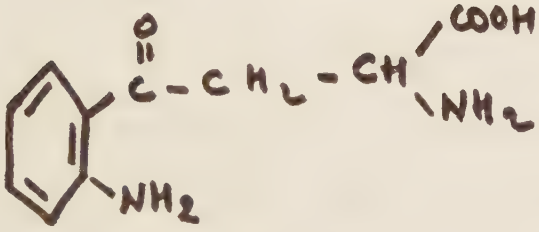
./...

phane était absent, aucun rat n'en présentait.

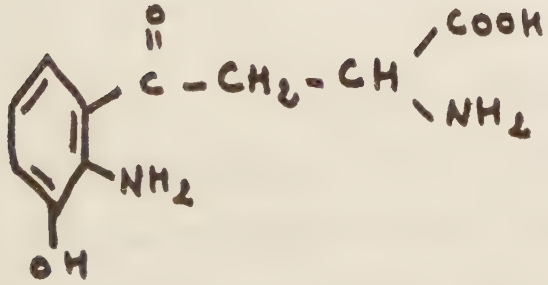
Des expériences furent tentées au moyen d'implants de grains de paraffine imprégnés des métabolites divers du tryptophane. Seuls développèrent à leur contact ceux qui avaient été imprégnés d'amines aromatiques hydroxylées en ortho.



Tryptophane

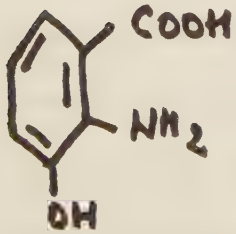


Kynurénine



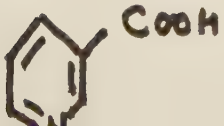
3-OH-Hydroxy-kynurénine

cancérigène



Acide 3 OH Anthranilique

cancérigène



Acide nicotinique

./...

La 3-OH-kynurénine, l'acide 3-OH-anthranilique et le 2-amino-3-OH-acétophénol furent ainsi reconnus comme cancérigènes.

Ces expériences furent corroborées en clinique par l'étude quantitative de l'élimination urinaire des métabolites du tryptophane chez les porteurs de tumeurs vésicales et en particulier chez les fumeurs.

D'après KERR et coll., les fumeurs auraient ainsi environ 5 fois plus de chances de développer un cancer de l'urothélium.

Par ailleurs, l'accroissement de tumeurs vésicales en fréquence suit l'augmentation des tumeurs bronchiques.

En 1966, LEA a montré que le cancer de la vessie est proportionnel à celui du poumon en fréquence.

Les essais d'explication furent nombreux et en 1969 SCHLEGEL proposa le mécanisme suivant à la suite d'expériences prouvant la disparition rapide de la 3-OH-kynurénine et de l'acide 3-OH-anthranilique dans la vessie: le carcinogène serait oxydé entraînant la libération d'ions H^+ et d'électrons. Il s'ensuivrait la formation de radicaux libres et ceci produirait au niveau de la cellule des perturbations voisines de celles des radiations.

./...

Tout se passe comme si la cellule vésicale était soumise à une radiation, faible mais constante.

En fait, si les hypothèses avancées afin d'expliquer de bout en bout la cancérisation d'une cellule à partir de facteurs endogènes présents dans les urines du fumeur, n'ont pas encore reçu confirmation définitive, tout porte à croire que cette augmentation soudaine de fréquence des tumeurs de vessie est bien liée à des facteurs biochimiques carcinogènes anormalement présents dans l'urine des fumeurs.

-:-:-:-:-:-:-

./...

C R O I S S A N C E T U M O R A L E

T E M P S D E D O U B L E M E N T

On sait aujourd'hui qu'une tumeur naît le plus souvent d'une cellule unique et se développe suivant des lois mathématiques dont les modèles sont aujourd'hui connus.

MOTTRAM en 1935 énonça le premier la loi de croissance exponentielle des tumeurs malignes.

Ce n'est qu'en 1956 que COLLINS envisagea les conséquences d'une telle découverte sous l'angle du clinicien et du thérapeute.

La fonction de Gompertz semble assez bien représenter la croissance en volume d'une tumeur maligne se développant dans un tissu offrant peu de résistance à l'expansion comme le parenchyme pulmonaire ou une cavité naturelle comme la vessie

./...

$$V_t = V_o \, e^{\frac{A}{\alpha}\left(1 - e^{-\alpha t}\right)}$$

Croissance tumorale

V_t = volume tumeur au temps t

A = taux de croissance

α = taux de décélération

Si α est faible le développement en série permet d'écrire :

$$V_t = V_o \, e^{At}$$

Comme toute loi exponentielle elle est caractérisée par le temps nécessaire pour que la tumeur atteigne un volume double du volume initial ($V = 2 V_o$).

Ce temps appelé Temps de Doublement (T.D.) d'une tumeur est analogue à la période d'un radioélément, et donne une indication précise de la vitesse de croissance tumorale, donc du génie évolutif et de la malignité de la tumeur.

Taille de la tumeur (diamètre)	Nombre de cellules présentes	Nombre de Doublements
1 mm	10^6 cellules	20 TD
1 cm	10^9 cellules	30 TD
10 cm 1 kg	10^{12} cellules	40TD

Une tumeur n'est donc décelable radiologiquement qu'à son 30ème doublement, les expériences ayant montré qu'une sphère de diamètre inférieur à 1 cm n'est pas décelable à la radio.

La mort survenant vers le 40ème doublement, l'histoire d'une tumeur bronchique n'est suivie que sur le dernier quart de sa vie qui représente le stade clinique, et il est illusoire d'espérer que pendant sa longue vie méconnue il n'y ait pas eu de métastases, ce qui explique la fréquence des récidives.

Tumeurs - TD - Croissance

	Taille 1 cm
TD = 60 jours	5 ans
TD = 100 jours	8,2 ans
TD = 200 jours	16 ans

Plus le TD est court plus le délai entre le premier symptôme et le diagnostic est bref, et l'évolution rapide. Cliniquement, un TD court signifie un degré élevé de malignité et une survie très réduite.

Dans le cas de tumeurs de vessie, le désordre élémentaire qui fait suite au stimulus cancérigène, semble conduire à une perturbation durable et irréversible des processus biochimiques cellulaires et intercellulaires.

./...

On compremd par ailleurs très bien que le délai entre la première exposition au risque et l'apparition d'une tumeur de vessie varie de 5 à 20 ans.

Par ailleurs, le caractère récidivant et multiple des tumeurs vésicales semble pouvoir recevoir un essai d'explication.

L'ensemble de la vessie a été en effet soumis statistiquement au même risque cellulaire. La résection endoscopique ne supprime que les tumeurs macroscopiquement visibles, laissant évoluer pour leur propre compte les îlots tumoraux déjà présents histologiquement dans l'épaisseur de la muqueuse vésicale et qui évoluer_ont pour leur propre compte suivant leur TD.

Les travaux d'AUERBACH semblent accréditer cette hypothèse. Chez 54 malades décédés de cancer bronchique, l'examen de l'arbre trachéo-bronchique a montré dans 48 cas l'existence de carcinome in situ à distance de la tumeur principale. Le cancer apparaîtrait au moins après un certain temps d'évolution et en admettant que le stimulus cancérigène agit uniformément sur l'épithélium bronchique et sur l'urothélium, comme une maladie multifocale.

Les récidives locales et les métastases à distance très fréquentes s'expliqueraient dans ce contexte et permettraient

./...

de comprendre la stagnation des résultats obtenus par la chirurgie seule, qui oppose une thérapeutique locale à une maladie rapidement généralisée.

-:-:-:-:-:-:-

S Y N T H E S E

-:-:-:-:-:-:-:-

L'étude des observations, les examens anatomo-pathologiques des biopsies bronchiques et vésicales, et des pièces d'exérèse, nous permettent de considérer les deux tumeurs comme des lésions primitives évoluant pour leur propre compte.

Cependant la preuve absolue de ce que nous avançons ne peut être formellement donnée. En effet, les lymphographies qui auraient pu préciser l'existence ou non de lésions ganglionnaires para-aortiques, diaphragmatiques et intertrachéo-bronchiques, n'ont pas été pratiquées.

Toutefois, l'une des observations associe chez le même malade une tumeur vésicale de Classe II, c'est à dire susceptible de récidives locales mais actuellement non infiltrante et ne métastasant pas, à une tumeur bronchique de type épidermoïde à caractère primitif.

Il nous semble donc possible dans ce cas précis et malgré l'absence de lymphographie de conclure au développement séparé et simultané des 2 tumeurs.

Le résultat des analyses biochimiques précédemment ci-

./...

tées nous invite à penser que le tabac joue un rôle déterminant en tant que facteur d'initiation dans l'apparition des tumeurs de vessie.

La 3-OH-kynurénine et l'acide 3-OH-anthranilique, qui sont retrouvés en concentration significativement plus élevée dans les urines de fumeurs, sont des produits cancérigènes dont la présence s'expliquerait par un blocage enzymatique du métabolisme du tryptophane.

Si toutes les études confirment l'existence de facteurs biochimiques dans les urines de fumeurs, dont le pouvoir cancérigène reconnu expliquerait l'apparition après un temps suffisant d'exposition de tumeurs vésicales, on ne sait pas exactement de quelle manière ces amines aromatiques peuvent agir.

Le tabac peut donc être considéré comme responsable direct des carcinomes bronchiques et indirect des tumeurs récidivantes de vessie. Les substances cancérigènes ne semblent pas être les mêmes au niveau de la muqueuse bronchique, où le benzopyrène est fréquemment cité, et dans les urines.

-:-:-:-:-:-:-:-

./...

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Si l'on se fiait aux seuls résultats des études expérimentales auxquelles nous avons constamment fait allusion, le rôle pathogène du tabac paraîtrait établi d'une manière indiscutable, et toute exposition devrait entraîner à plus ou moins longue échéance des lésions voisines chez des individus soumis à un risque identique.

Comme d'habitude, l'application clinique des données expérimentales conduit à nuancer quelque peu leurs conclusions.

La relation qui semble aujourd'hui faite, sinon démontrée, entre l'usage du tabac et l'augmentation de fréquence des tumeurs vésicales, vient s'ajouter aux responsabilités qu'il partage déjà avec d'autres facteurs dans la genèse des maladies bronchiques et des cardiopathies ischémiques.

En ce qui concerne nos malades, si la nature histologique différente des tumeurs bronchiques et vésicales nous autorise à faire du tabac un facteur d'initiation décisif,

./...

dans l'apparition simultanée des deux tumeurs qui ne seraient donc pas reliées entre elles par un processus métastatique, il nous faut reconnaître qu'il manque pour éclaircir tout à fait ce dernier point, la preuve lymphographique de l'intégrité des territoires ganglionnaires.

Nous ne ferons donc de notre hypothèse de travail qu'une forte présomption, sans pour autant lui donner les apparences d'une certitude.

Sur le plan biochimique, bien des points demeurent par ailleurs obscurs.

L'épithélium bronchique entrant en contact direct avec les substances cancérigènes contenues dans la fumée, l'apparition de tumeurs malignes au niveau de l'arbre trachéo-bronchique se comprend facilement. D'autant plus que la pénétration dans la muqueuse des carcinogènes est grandement favorisée par la stase qui résulte de la combinaison de l'action ciliostatique des substances irritantes de la fraction acide de la fumée avec l'hypersécrétion bronchique.

L'association chez le fumeur d'un syndrome inflammatoire chronique entraînant une métaplasie malpighienne et une régénération excessive de l'épithélium cylindrique, avec un facteur d'initiation décisif représenté par les carcinogènes, suffit à expliquer la corrélation positive qui a été retrouvée

./...

entre les tumeurs bronchiques primitives et l'usage du tabac.

Les choses paraissent beaucoup moins simples en ce qui concerne les tumeurs de vessie et leur dépendance éventuelle vis à vis du tabac. Le mécanisme ne peut être qu'indirect et l'on s'oriente actuellement vers un blocage enzymatique du métabolisme du tryptophane par certaines substances contenues dans la fumée et qui aboutirait à l'élimination par les urines de substances cancérigènes.

La durée d'exposition devant être très longue, ce n'est qu'en prolongeant la durée des grandes enquêtes prospectives sur le tabac qu'une corrélation positive a pu être faite avec les tumeurs vésicales.

Les données statistiques sont par ailleurs superposables à celles qui avaient été recueillies en matière de cancer bronchique.

Les tumeurs malignes de vessie sont aujourd'hui les seules avec celles du poumon à voir leur fréquence augmenter.

L'accroissement retardé de la consommation de cigarettes chez la femme, les jeunes fumant davantage que leurs aînées, se traduit sur les courbes reliant l'incidence du cancer vésical à l'âge, par un accident caractéristique. La différence constatée entre les deux sexes dans la manière de fumer venant

./...

également expliquer un taux de mortalité par cancer vésical plus faible chez la femme.

Le risque de voir se développer une tumeur de vessie serait, selon les auteurs, multiplié par un facteur variant entre 2 et 4 chez le fumeur. Il convient de noter que ce facteur est de 15 environ au niveau du poumon.

Sur le plan strictement médical, les constatations qui ont été rapportées ici devront se traduire par une surveillance sévère des fumeurs, tant que la consommation demeurera ce qu'elle est aujourd'hui.

Toute infection urinaire récidivante chez un homme d'âge mûr et grand fumeur devrait faire pratiquer un bilan urinaire et pulmonaire.

L'opérabilité d'un malade atteint de cancer bronchique peut se voir fortement diminuée par la découverte chez ce même malade d'une tumeur vésicale.

La morbidité apparente par cancer semble en augmentation. L'accroissement de la longévité et la multiplication des facteurs d'initiation (environnement, pollution, tabac,etc.) semblent en être les principales causes.

La contribution importante et croissante au taux de mortalité par cancer des deux tumeurs qui ont fait l'objet de cette étude doit faire prendre davantage conscience au mède-

./...

cin du rôle qui lui incombe pour encourager les fumeurs à renoncer à leur habitude ou à ramener leur consommation à des proportions convenables.

La cigarette, même munie d'un filtre reste infiniment plus dangereuse que le cigare ou la pipe. L'inhalation de la fumée vient encore aggraver le risque.

L'habitude de fumer constitue par ailleurs une activité qui fait partie intégrante de la vie du sujet. Sa suppression sera ressentie comme une frustration. Il est donc évident que la relation établie par le mèdecin avec son malade jouera un rôle déterminant dans le sevrage.

Nos moyens thérapeutiques et les connaissances récemment acquises sur la croissance des tumeurs malignes, et qui viennent expliquer la fréquence des récidives, malgré les progrès réalisés dans le domaine des techniques chirurgicales d'exérèse, font souhaiter, vu le pronostic particulièrement sombre des tumeurs malignes bronchiques et vésicales, une véritable prophylaxie.

-:-:-:-:-:-:-:-

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1. ABELIN T. et GSELI O.R.- Le danger relatif du cancer pulmonaire chez les fumeurs de cigare et de pipe.- Cancer, août 1967, 20, n°8, 1288-1296 (Bibliogr.)

2. AUERBACH O. et coll.- Les altérations de l'épithélium bronchique en rapport avec l'usage du tabac et le cancer du poumon.- J. New England J. Med., 17 janv. 1957, 256, n°3, 97-104, 11 fig., 5 tabl. (Bibliogr.)

3. AUERBACH O.- Epithélioma bronchique chez les anciens fumeurs.- Minerva méd., 3 oct. 1968, 59, n°79, 4136-4139.

4. AUERBACH O., STOUT A.P., HAMMOND E.C. et GARFINKEL L.- Altérations de l'épithélium bronchique dues à la fumée de cigarettes, en rapport avec le cancer du poumon.- New England J. Med., 10 août 1961, 265, n°6, 253-267, 9 fig., 9 tabl. (Bibliogr.)

5. BATZENSCHLAGER A. et BLUM E.- Quelques données statistiques générales sur les tumeurs de la vessie.- J. Urologie, oct.-nov. 1958, 64, n°10-11, 671-673.

./...

6. BONNEAU H.- Le problème anatomo-pathologique et cytologique des tumeurs papillaires en urologie.- J. Urologie, juil.-août 1961, 67, n° 7-8, 541-545.

7. BOUCOT K.R., COOPER D.A., WEISS W. et CARNAHAN W.J.- Cigarette, toux et cancer du poumon.- J.A.M.A., 13 juin 1966, 196, n° 11, 985-990, 5 tabl. (Bibliogr.)

8. CIBERT J., CIBERT J. et KAMAL H.- Papillomatose vésicale- Valeur de l'examen histologique dans les indications thérapeutiques.- J. Urol., déc. 1966, 72, n° 12 bis, 355-359.

9. COUTTS W.E. et SILVA-INZUNZA E.- Contribution au diagnostic cytologique rapide de la nature des tumeurs vésicales. Etude des cellules à l'ultramicroscope (Communication préliminaire). J. Urologie, 1952, 58, n° 12, 865-870, 6 fig. (Bibliogr.)

10. DECROIX G.- Facteurs étiologiques du cancer bronchique primitif (tabac).- Progrès méd., 24 avr. 1967, 95, n° 8, 287-290.

11. DENOIX P.F., SCHWARTZ D. et ANGUERA G.- L'enquête française sur l'étiologie du cancer broncho-pulmonaire. Analyse détaillée.- Bull. Ass. franç. Et. Cancer, janv-mars 1958, 45, n° 1, 1-37, 7 tabl. (Bibliogr.)

12. DOLL R. et HILL A.B.- L'usage du tabac et le cancer du poumon.- Brit. Med. J., 30 sept. 1950, n°4682, 739-748 (Bibliogr.)

./...

13. DOLL R., HILL B.A.- Mortality in relation to smoking : ten years' observation of british doctors .- Brit. Med. J., n° 5395, 1399-1410, 1964.

14. DOLL R., GRAY P.G., HILL A.B. et PAFF E.A.- Mortalité par cancer du poumon et longueur des bouts de cigarettes.- Brit. Med. J., 7 fév. 1959, 3, n°5118, 322-325 (Bibliogr.)

15. FRANCHE O., CORDUN G., DANILA N. et ANTOHI E.- Considérations sur les tumeurs papillaires de la vessie.- J. Urologie, juin 1969, 75, n°6 , 361-370, 6 fig. (Bibliogr.)

16. FULKER M.J., COOPER E.H. et TANAKA T.- Prolifération et ultrastructure du cancer à cellule transitionnelle papillaire de la vessie humaine.- Cancer, janv. 1971, 27, n°1, 71-82, 9 fig, (Bibliogr.)

17. GIBBONS R.P., MANDLER J.I. et HARTMANN W.H.- Signification de l'atypie épithéliale dans les tumeurs papillaires non envahissantes transitionnelles de la vessie.- J. of Urol., août 1969, 102, n° 2, 195-199.

18. HAMMOND E.C. et HORN D.- Tabac et taux de mortalité. Rapport d'une étude de 44 mois sur 187.783. I. Mortalité totale. II. Taux de mortalité suivant l'étiologie.- J.A.M.A., 1958, 166, 1159-1172 et 1294-1308.

19. HILDING A.C.- L'usage de la cigarette, le cancer bronchique et l'action ciliaire. II. Etude expérimentale sur l'action filtrante des poumons de la vache, le dépôt de

./...

goudron dans l'arbre bronchique et sa disparition par l'action ciliaire.- New England J. Med., 21 juin 1956, 254, n° 25, 1155-1160 (Bibliogr.)

20. HILDING A.C.- L'usage de la cigarette, le cancer bronchique et son action sur les cils. III. L'accumulation de goudron sur des îlots de l'épithélium respiratoire artificiellement dépourvus de cils.- Ann. of Otol. Rhin. Laryng., mars 1956, 65, n° 1, 116-130 (Bibliogr.)

21. HILDING A.C.- Usage du tabac, cancer bronchique et action sur les cils. Le courant ciliaire à travers le larynx et la répartition de l'épithélium laryngien.- Ann. of Otol. Rhin. Laryng., sept. 1956, 65, n° 3, 736-746, 4 fig. (Bibliogr.)

22. JOMAIN J.- Tumeurs de la vessie. Encycl.méd, chir., Rein-Organes génito-urinaires, 18 244 A 10, A 20, A 30.

23. KUSS R. et MATHIEU F.- Sur la malignité des tumeurs de vessie.- J. Urologie, oct-nov. 1959, 65, n° 10-11, 818-824.

24. LERMAN R.I., HUTTER R.V.P. et WHITMORE W.F.Jr.- Papillome de la vessie.- Cancer, fév. 1970, 25, n° 2, 333-342, 6 fig., 7 tabl. (Bibliogr.)

25. LERMAN R.I., HUTTER R.V.P., RITTER F. et WHITMORE W.F.Jr.- Association de papillome vésical bénin et de cancers ni vésicaux, ni urétéraux.- J. Urol. (Baltimore), sept. 1970, 104, n° 3, 418-421.

./...

26. LEUCHTENBERGER C., LEUCHTENBERGER R., ZEBRUN W. et SHAFFER P.- Etude comparative, histologique, cytologique et cytochimique de l'arbre trachéo-bronchique et des poumons de souris exposées à la fumée de cigarette. II. Réponses différentes des grosses bronches à l'action de la fumée, absence de cancer bronchogénique après exposition prolongée et disparition des lésions bronchiques après arrêt de l'exposition.- Cancer, juil.-août 1960, 13, n° 4, 721-732, 15 fig. (Bibliogr.)

27. MICHON L.- Quelques réflexions sur la malignité des tumeurs vésicales.- J. Urologie, janv-fév., 1960, 66, n° 1-2, 76-83.

28. PETKOVIC S. et SUMARAC Z..- Les papillomatoses vésicales.- J. Urologie, déc. 1968, 74, n° 12 bis, 208-213.

29. RICHARDSON E.J.- L'emploi de podophylline dans le traitement de la papillomatose de la vessie.- J. of Urol., août 1959, 82, n° 2, 234-235.

30. ROUJEAU J. et coll.- Tumeurs de la vessie. Classification histologique et pronostid.- Bull. Cancer, oct.-déc. 1966, 57, n° 4, 477-500, 9 fig.

31. ROYCE R.K. et SPJUT H.J.- Cancer à cellules transitoires de la vessie du ler degré (dit papillome).- J. of Urol., oct. 1959, 82, n° 4, 486-489, 6 tabl.

32. SCHWARTZ D. et DENOIX P.F.- L'enquête française sur l'étio-

./...

logie du cancer broncho-pulmonaire. Rôle du tabac.- Sem. Hôp. Paris, 30 oct. 1957, n° 62/7, 424-437 (Bibliogr.)

33. SCHWARTZ D. et FLAMANT R.- Précisions d'ordre statistique sur l'étiologie du cancer bronchique (tabac).- Rev. Tub., 1962, 26, n° 12 bis, 5-15 (Bibliogr.)

34. STOCKS P. et CAMPBELL J.M.- Les pourcentages de mortalité par cancer du poumon chez les non-fumeurs et les fumeurs de pipe ou de cigarettes.- Brit. Med. J., 15 oct. 1955, n° 4945, 923-929 (Bibliogr,)

35. STOCKS P. et CAMPBELL J.M.- Les taux de mortalité par cancer du poumon chez les non-fumeurs et les fumeurs de pipe et de cigarettes. Leurs rapports avec la pollution d'air par le benzpyrène et autres substances.- Internat. Med. Dig., janv. 1956, 68, n° 1, 53-60.

36. THOMPSON N.- Papillome vésical.- Brit. J. Surg., janv. 1960, 47, n° 204, 419-424.

37. ZOUPANOS G. et SAEGESSER F.- Thymome- myasthénie-thyroïdite auto-immune. Papillomes vésicaux. Deux observations cliniques.- Ann. Chir. thorac. Cardio-vasc., avr. 1971, 10, n° 2, C. 401-C.T. 191-C40/C.T. 196, 8 fig. (Bibliogr.)

-:-:-:-:-:-:-:-

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Si l'on se fiait aux seuls résultats des études expérimentales auxquelles nous avons constamment fait allusion, le rôle pathogène du tabac paraîtrait établi d'une manière indiscutable, et toute exposition devrait entraîner, à plus ou moins longue échéance, des lésions voisines chez des individus soumis à un risque identique.

Comme d'habitude, l'application clinique des données expérimentales conduit à nuancer quelque peu leurs conclusions.

La relation qui semble aujourd'hui faite, sinon démontrée, entre l'usage du tabac et l'augmentation de fréquence des tumeurs vésicales, vient s'ajouter aux responsabilités qu'il partage déjà avec d'autres facteurs dans la genèse des maladies bronchiques et des cardiopathies ischémiques.

En ce qui concerne nos malades, si la nature histologique différente des tumeurs bronchiques et vésicales, nous autorise à faire du tabac un facteur d'initiation décisif, dans l'apparition simultanée de deux tumeurs qui ne seraient donc pas reliées entre elles par un processus métastatique,

il nous faut reconnaître, qu'il manque pour éclaircir tout à fait ce dernier point, la preuve lymphographique de l'intégrité des territoires ganglionnaires. Nous ne ferons donc de notre hypothèse de travail, qu'une forte présomption sans pour autant lui donner les apparences d'une certitude.

Sur le plan biochimique, bien des points demeurent par ailleurs obscurs.

L'épithélium bronchique entrant en contact direct avec les substances cancérigènes contenues dans la fumée, l'apparition de tumeurs malignes au niveau de l'arbre trachéo-bronchique se comprend facilement, d'autant plus que la pénétration dans la muqueuse, des carcinogènes, est grandement favorisée par la stase qui résulte de la combinaison de l'action ciliostatique des substances irritantes de la fraction acide de la fumée, avec l'hypersécrétion bronchique.

L'association chez le fumeur, d'un syndrome inflammatoire chronique, entraînant une métaplasie malpighienne et une régénération excessive de l'épithélium cylindrique avec l'action d'un facteur d'initiation représenté par les carcinogènes suffit à expliquer la corrélation positive qui a été retrouvée entre les tumeurs bronchiques primitives et l'usage du tabac.

Les choses paraissent beaucoup moins simples, en ce qui concerne les tumeurs de vessie et leur dépendance

éventuelle vis à vis du tabac. Le mécanisme ne peut être qu'indirect, et l'on s'oriente actuellement, vers un blocage enzymatique du métabolisme du tryptophane, par certaines substances contenues dans la fumée, et qui aboutirait à l'élimination par les urines de substances cancérigènes.

La durée d'exposition devant être très longue, ce n'est qu'en prolongeant la durée des grandes enquêtes prospectives sur le tabac, qu'une relation statistique a pu être établie entre l'habitude de fumer et l'apparition des tumeurs vésicales.

Les données statistiques sont par ailleurs superposables à celles qui avaient été recueillies, en matière de cancer bronchique.

Les tumeurs malignes de vessie, sont aujourd'hui les seules, avec celles du poumon, à voir leur fréquence augmenter.

L'accroissement retardé de la consommation de cigarettes chez la femme, les jeunes fumant davantage que leurs aînés, se traduit sur les courbes reliant l'incidence du cancer vésical à l'âge, par un accident caractéristique. La différence constatée entre les deux sexes dans la manière de fumer, venant également expliquer un taux de mortalité par cancer vésical, plus faible chez la femme.

Le risque de voir se développer une tumeur de

vessie serait, selon les auteurs, multiplié par un facteur variant entre 2 et 4 chez le fumeur. Il convient de noter que ce même facteur est de 15 environ en matière de tumeurs bronchiques.

Sur le plan strictement médical, les constatations qui ont été rapportées ici devront se traduire par une surveillance sévère des fumeurs, tant que la consommation demeurera ce qu'elle est aujourd'hui.

Toute infection urinaire récidivante chez un homme d'âge mûr et grand fumeur, devrait faire pratiquer immédiatement, un double bilan, urinaire et pulmonaire.

L'opérabilité d'un malade atteint de cancer bronchique peut se voir fortement diminuée par la découverte, au cours de l'évolution, chez ce même malade, d'une tumeur vésicale.

La morbidité apparente par cancer semble actuellement en augmentation. L'accroissement de la longévité et la multiplication des facteurs d'initiation (environnement, pollution, tabac, etc.) semblent en être les principales causes.

La contribution importante et croissante, au taux de mortalité par cancer, des deux tumeurs qui ont fait l'objet de cette étude, doit faire prendre davantage conscience au mèdecin, du rôle qui lui incombe pour encourager les fumeurs à renoncer à leur habitude, ou à ramener leur consommation à des proportions convenables.

La cigarette, même munie d'un filtre, reste infiniment plus dangereuse que le cigare ou la pipe. L'inhalation de la fumée vient encore aggraver le risque.

L'habitude de fumer constitue par ailleurs une activité qui fait partie intégrante de la vie du sujet. Sa suppression, sera donc ressentie comme une frustration. Il est donc évident, que la relation établie par le mèdecin avec son malade jouera un rôle déterminant dans le sevrage.

Nos moyens thérapeutiques, et les connaissances récemment acquises sur la croissance des tumeurs malignes, et qui viennent expliquer la fréquence des récidives, malgré les progrès réalisés dans le domaine des techniques chirurgicales d'exérèse, font souhaiter, vu le pronostic particulièrement sombre des tumeurs malignes bronchiques et vésicales, une véritable prophylaxie.

P. Mauper Dr. Christian Fors.

-:-:-:-:-:-:-

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année

THÈSE

N° 57

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

PAR

TAILLANDIER PIERRE-MICHEL

Né le 21/12/42 à Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

TITRE

TUMEURS DE VESSIE - TABAC ET CANCER BRONCHIQUE

Président: PROFESSEUR AGREGE Ch. SORS

UNIVERSITE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UER 65

Ch. Sors